



日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

Ochi
09/854,671
RLS

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2000年 5月19日

出願番号

Application Number:

特願2000-148561

出願人

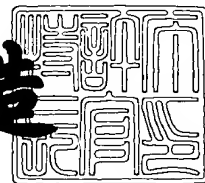
Applicant(s):

株式会社エム・エム・ティー
越智 隆弘
東芝セラミックス株式会社

2001年 4月27日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2001-3035474

【書類名】 特許願

【整理番号】 TNP00-076

【提出日】 平成12年 5月19日

【あて先】 特許庁長官殿

【発明の名称】 生体用部材

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県神戸市須磨区須磨寺町 1 - 3 - 7

 【氏名】 越智 隆弘

【特許出願人】

 【識別番号】 500097119

 【氏名又は名称】 株式会社エム・エム・ティー

【特許出願人】

 【識別番号】 500103720

 【氏名又は名称】 越智 隆弘

【特許出願人】

 【識別番号】 000221122

 【氏名又は名称】 東芝セラミックス株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100080746

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 中谷 武嗣

 【電話番号】 06-6344-0177

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 056122

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 生体用部材

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 略球状の気孔 1 … を多数有するリン酸カルシウム系焼結体の多孔体であって、その気孔率は 65 ～ 85 % であり、かつ、平均気孔径が 50 ～ 800 μm であり、該平均気孔径以上の大きさの気孔 11 が、直径 5 μm 以上の連通孔 2 を平均 4 点以上有し、かつ、平均 4 点以上の該連通孔 2 … のうち、直径 40 μm 以上の連通孔 2 が平均 1 点以上形成されており、かつ、上記平均気孔径以上の大きさの気孔 11 が有する連通孔 2 … の開口合計面積は、その気孔表面積の 50 % 以下の割合を占め、乾燥状態で、水および血液の滴下により全体を濡らすことを可能に構成したことを特徴とする生体用部材。

【請求項 2】 略球状の気孔 1 … を多数有するリン酸カルシウム系焼結体の多孔体であって、その気孔率は 65 ～ 85 % であり、かつ、平均気孔径が 120 ～ 600 μm であり、該平均気孔径以上の大きさの気孔 11 が、直径 5 μm 以上の連通孔 2 を平均 6 点以上有し、かつ、平均 6 点以上の該連通孔 2 … のうち、直径 50 μm 以上の連通孔 2 が平均 2 点以上形成されており、かつ、上記平均気孔径以上の大きさの気孔 11 が有する連通孔 2 … の開口合計面積は、その気孔表面積の 40 % 以下の割合を占め、乾燥状態で、水および血液の滴下により全体を濡らすことを可能に構成したことを特徴とする生体用部材。

【請求項 3】 平均気孔径以上の大きさの気孔 11 が、直径 10 μm 以上の連通孔 2 を平均 6 点以上有し、かつ、平均 6 点以上の該連通孔 2 … のうち、直径 50 μm 以上の連通孔 2 が平均 2 点以上形成されている請求項 2 記載の生体用部材。

【請求項 4】 任意の平らな断面にあらわれる、平均気孔径以上の気孔 11 の平面積の合計が、該断面全体の平面積の 25 ～ 60 % である請求項 1, 2 または 3 記載の生体用部材。

【請求項 5】 任意の平らな断面にあらわれる、平均気孔径以上の気孔 11 の平面積の合計が、該断面全体の平面積の 35 ～ 55 % である請求項 1, 2 または 3 記載の生体用部材。

【請求項 6】 焼結体を加工、洗浄、乾燥したものを、前処理をおこなうこと

なく、水に接触させるだけで、毛細管現象により、水が中心部まで浸入するようにした請求項1, 2, 3, 4または5記載の生体用部材。

【請求項7】 焼結体を加工、洗浄、乾燥したものを、前処理をおこなうことなく、血液に接触させるだけで、毛細管現象により、血液が中心部まで浸入するようにした請求項1, 2, 3, 4, 5または6記載の生体用部材。

【請求項8】 平均気孔径以上の大きさの気孔11と気孔11が重なり合って形成される連通孔2の円周部の厚さを、アパタイト粒子ひとつの厚み程度に設定した請求項1, 2, 3, 4, 5, 6または7記載の生体用部材。

【請求項9】 気孔1が、スラリーの発泡により形成されたものである請求項1, 2, 3, 4, 5, 6, 7または8記載の生体用部材。

【請求項10】 リン酸カルシウム系焼結体が、ハイドロキシアパタイト8である請求項1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8または9記載の生体用部材。

【請求項11】 気孔1内に、骨形成細胞を導入した請求項1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9または10記載の生体用部材。

【請求項12】 気孔1内に、自家骨髓細胞を導入した請求項1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9または10記載の生体用部材。

【請求項13】 気孔1内に、同種骨髓細胞を導入した請求項1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9または10記載の生体用部材。

【請求項14】 気孔1内に、胎児骨髓細胞を導入した請求項1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9または10記載の生体用部材。

【請求項15】 気孔1内に、未分化幹細胞を導入した請求項1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9または10記載の生体用部材。

【請求項16】 気孔1内に、活性因子の遺伝子導入した骨形成細胞を導入した請求項1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9または10記載の生体用部材。

【請求項17】 気孔1内に、活性因子の遺伝子導入した自家骨髓細胞を導入した請求項1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9または10記載の生体用部材。

【請求項18】 気孔1内に、活性因子の遺伝子導入した同種骨髓細胞を導入した請求項1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9または10記載の生体用部材。

【請求項19】 気孔1内に、活性因子の遺伝子導入した胎児骨髓細胞を導入し

た請求項1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9または10記載の生体用部材。

【請求項20】 気孔1内に、活性因子の遺伝子導入した未分化幹細胞を導入した請求項1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9または10記載の生体用部材。

【請求項21】 気孔1内表面に、活性物質6を付着させた請求項1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9または10記載の生体用部材。

【請求項22】 活性物質6が、細胞接着促進物質である請求項21記載の生体用部材。

【請求項23】 活性物質6が、細胞増殖促進物質である請求項21記載の生体用部材。

【請求項24】 活性物質6が、骨形成促進物質である請求項21記載の生体用部材。

【請求項25】 活性物質6が、骨吸収抑制物質である請求項21記載の生体用部材。

【請求項26】 活性物質6が、血管新生促進物質である請求項21記載の生体用部材。

【請求項27】 活性物質6が、細胞接着促進物質、細胞増殖促進物質、骨形成促進物質、骨吸収抑制物質、血管新生促進物質の内の2種以上の組み合わせからなる請求項21記載の生体用部材。

【請求項28】 気孔1内に、骨形成細胞を導入した請求項21,22,23,24,25,26または27記載の生体用部材。

【請求項29】 気孔1内に、自家骨髓細胞を導入した請求項21,22,23,24,25,26または27記載の生体用部材。

【請求項30】 気孔1内に、同種骨髓細胞を導入した請求項21,22,23,24,25,26または27記載の生体用部材。

【請求項31】 気孔1内に、胎児骨髓細胞を導入した請求項21,22,23,24,25,26または27記載の生体用部材。

【請求項32】 気孔1内に、未分化幹細胞を導入した請求項21,22,23,24,25,26または27記載の生体用部材。

【請求項33】 気孔1内に、活性因子の遺伝子導入した骨形成細胞を導入した

請求項21,22,23,24,25,26 または27記載の生体用部材。

【請求項34】 気孔1内に、活性因子の遺伝子導入した自家骨髄細胞を導入した請求項21,22,23,24,25,26 または27記載の生体用部材。

【請求項35】 気孔1内に、活性因子の遺伝子導入した同種骨髄細胞を導入した請求項21,22,23,24,25,26 または27記載の生体用部材。

【請求項36】 気孔1内に、活性因子の遺伝子導入した胎児骨髄細胞を導入した請求項21,22,23,24,25,26 または27記載の生体用部材。

【請求項37】 気孔1内に、活性因子の遺伝子導入した未分化幹細胞を導入した請求項21,22,23,24,25,26 または27記載の生体用部材。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】

本発明は、生体内において、骨を形成するために補助的に用いる部材であって、詳しくは傷病等により骨が欠損した場合に、その部位に補填し、再び自分の骨に再生するための生体用部材に関する。

【0002】

【従来の技術】

傷病による骨の欠損に対して、従来より金属、セラミックスを用いた人工的な骨、関節などが研究されている。そして、セラミックスとしてはアルミナ、ジルコニアなどが、強度および生体為害性がないことから実用化されている。また加工性に優れる金属では生体為害性がない等の点からチタンなどが実用化されている。

【0003】

しかし、アルミナ、ジルコニア、チタンなどはあくまでも骨を可能な限り無害な部材で置き換えたものであり、いつまで経っても生体になじまない死組織であることはかわりない。この様な組織は、成長期や老齢期など患者の加齢に合わせて変化するものではなく、つまり、成長期の患者に用いても当然成長せず、老齢期の患者に用いても他の骨に合わせて変形せず、患者が苦痛を感じる場合がある。また、長年の使用により、為害性がないといってもイオンの放出などは生じる

ことが予想され、不安要因が無いわけではなかった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

その後、本来の骨の組成に近いリン酸カルシウム系セラミックス焼結体が実用化されるに至った。リン酸カルシウム系セラミックスは、生体為害性が無く、また、生体内で馴染みやすく、徐々に自分の組織と結合したり、リン酸カルシウム系セラミックスを破骨細胞が浸食し、その後、浸食部に自分の骨が形成されたりすることがわかっている。

【0005】

つまり、一度手術で挿入するだけで、その後、完全に自分の骨に入れ替わることも可能という優れた特徴を有している。ところが、そのリン酸カルシウム系セラミックスは、緻密体としなければ強度が弱い。

【0006】

しかし、緻密体にすると生体に馴染むのに非常に長い時間がかかったり、そのまま体内に残るなどして、本来の特徴を生かせない。リン酸カルシウム系セラミックスを自分の骨とするためには、多孔体で用いることが望ましいが多孔体では強度が小さく、使用が難しい場合がある。

【0007】

そこで、本発明は、有る程度の強度が有り、生体との、あるいは、血液などの体液との接触面積が格段に大きく、細胞がとりつきやすく、内部への細胞侵入が非常に早く、術後に優れた回復力が望める生体用部材を提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】

上述の目的を達成するために、本発明は、略球状の気孔を多数有するリン酸カルシウム系焼結体の多孔体であって、その気孔率は65～85%であり、かつ、平均気孔径が50～800 μm であり、該平均気孔径以上の大きさの気孔が、直径5 μm 以上の連通孔を平均4点以上有し、かつ、平均4点以上の該連通孔のうち、直径40 μm 以上の連通孔が平均1点以上形成されており、かつ、上記平均

気孔径以上の大きさの気孔が有する連通孔の開口合計面積は、その気孔表面積の 5 0 % 以下の割合を占め、乾燥状態で、水および血液の滴下により全体を濡らすことを可能に構成した。

【 0 0 0 9 】

また、略球状の気孔を多数有するリン酸カルシウム系焼結体の多孔体であって、その気孔率は 6 5 ~ 8 5 % であり、かつ、平均気孔径が 1 2 0 ~ 6 0 0 μm であり、該平均気孔径以上の大きさの気孔が、直径 5 μm 以上の連通孔を平均 6 点以上有し、かつ、平均 6 点以上の該連通孔のうち、直径 5 0 μm 以上の連通孔が平均 2 点以上形成されており、かつ、上記平均気孔径以上の大きさの気孔が有する連通孔の開口合計面積は、その気孔表面積の 4 0 % 以下の割合を占め、乾燥状態で、水および血液の滴下により全体を濡らすことを可能に構成した。

【 0 0 1 0 】

あるいは、平均気孔径以上の大きさの気孔が、直径 1 0 μm 以上の連通孔を平均 6 点以上有し、かつ、平均 6 点以上の該連通孔のうち、直径 5 0 μm 以上の連通孔が平均 2 点以上形成されている。

【 0 0 1 1 】

また、任意の平らな断面にあらわれる、平均気孔径以上の気孔の平面積の合計を、該断面全体の平面積の 2 5 ~ 6 0 % とした。さらに、任意の平らな断面にあらわれる、平均気孔径以上の気孔の平面積の合計を、該断面全体の平面積の 3 5 ~ 5 5 % とした。

【 0 0 1 2 】

あるいは、焼結体を加工、洗浄、乾燥したものを、前処理をおこなうことなく、水（純水）に接触させるだけで、毛細管現象にて水が中心部まで浸入するようにした。また、焼結体を加工、洗浄、乾燥したものを、前処理をおこなうことなく、血液（全血）に接触させるだけで、毛細管現象にて血液が中心部まで浸入するようにした。

【 0 0 1 3 】

そして、平均気孔径以上の大きさの気孔と気孔が重なり合って形成される連通孔の円周部の厚さを、アパタイト粒子ひとつの厚み程度に設定した。また、気孔

が、スラリーの発泡により形成されたものとした。リン酸カルシウム系焼結体を、ハイドロキシアパタイトとした。

【0014】

さらに、気孔内に、骨形成細胞を導入した。また、気孔内に、自家骨髄細胞を導入した。さらに、気孔内に、同種骨髄細胞を導入した。そして、気孔内に、胎児骨髄細胞を導入した。また、気孔内に、未分化幹細胞を導入した。

【0015】

あるいは、気孔内に、活性因子の遺伝子導入した骨形成細胞を導入した。あるいは、気孔内に、活性因子の遺伝子導入した自家骨髄細胞を導入した。さらに、気孔内に、活性因子の遺伝子導入した同種骨髄細胞を導入した。また、気孔内に、活性因子の遺伝子導入した胎児骨髄細胞を導入した。そして、気孔内に、活性因子の遺伝子導入した未分化幹細胞を導入した。

【0016】

あるいは、気孔内表面に、活性物質を付着させた。また、その活性物質を、細胞接着促進物質とした。そして、活性物質を、細胞増殖促進物質とした。さらに、活性物質を、骨形成促進物質とした。また、活性物質を、骨吸収抑制物質とした。そして、活性物質を、血管新生促進物質とした。あるいは、活性物質を、細胞接着促進物質、細胞増殖促進物質、骨形成促進物質、骨吸収抑制物質、血管新生促進物質の内の2種以上の組み合わせからなるようにした。

【0017】

さらに、表面に活性物質を付着させた気孔内に、骨形成細胞を導入した。また、気孔内に、自家骨髄細胞を導入した。あるいは、気孔内に、同種骨髄細胞を導入した。そして、気孔内に、胎児骨髄細胞を導入した。また、気孔内に、未分化幹細胞を導入した。

【0018】

あるいは、表面に活性物質を付着させた気孔内に、活性因子の遺伝子導入した骨形成細胞を導入した。また、気孔内に、活性因子の遺伝子導入した自家骨髄細胞を導入した。さらに、気孔内に、活性因子の遺伝子導入した同種骨髄細胞を導入した。そして、気孔内に、活性因子の遺伝子導入した胎児骨髄細胞を導入した。

。また、気孔内に、活性因子の遺伝子導入した未分化幹細胞を導入した。

【 0 0 1 9 】

【発明の実施の形態】

以下に、実施の形態を示す図面に基づいて本発明を詳説する。

【 0 0 2 0 】

本発明の生体用部材は、多孔質のリン酸カルシウム系統結体からなり、生体為害性がなく、また、多孔質であっても比較的強度がある。その気孔率が、65～85%のものが強度を保ちつつ、気孔の表面積を大きくすることが可能であり、生体用部材として好適である。

【 0 0 2 1 】

また、その気孔径が平均50～800 μ mのものが用いられる。50 μ m未満では細胞の侵入が困難であり、800 μ mを越えると、強度低下と気孔の表面積の減少が生じてしまう。好ましくは、平均気孔径は120 μ mから600 μ mであり、さらに好ましくは150 μ m～400 μ mである。

【 0 0 2 2 】

例として、ハイドロキシアパタイト100%からなり、かつ、その平均気孔径が300 μ mの生体用部材の断面の顕微鏡写真を図1に示す。また、図2には、図1の断面に存在する主な気孔1を図示し、図3には、図2中の平均気孔径以上の気孔11のみを図示する。そして、図4には、図3の気孔11の内表面において、他の気孔1と連通して開口している部分（連通孔2）を二次元的にハッチングで示す。なお、図2～図4中、符号8はハイドロキシアパタイトを示す。

【 0 0 2 3 】

これらの図から明らかなように、本発明の生体用部材は、多数の気孔1…を有し、気孔1は、全体的に略球状に形成される。球状の気孔1は方向性が無く強度を保ちやすい。また、気孔1は、略球状に形成されているが、隣の気孔1と接してその界面に連通孔2を形成する場合は、平面形状が二つの円を一部重ねて描いたときの輪郭のような形状となる。

【 0 0 2 4 】

このような形状を用いるのは、表面積を大きくする目的からである。生体用部材

の気孔 1, 1 同士の境目である連通孔 2 は、焼結後であっても連通孔 2 の円周上にエッジ（開口）が鋭く残されている。ただし、エッジは血液など体液を流通させやすくする目的でエッチングなどにより若干であれば落としても良い。

【 0 0 2 5 】

さらに、気孔 1 … の内、（上述した）平均気孔径以上の大きさを有する気孔 11 … が、直径 $5 \mu\text{m}$ 以上の連通孔 2 を平均 4 点以上有している——平均して 4 点以上の割合で直径 $5 \mu\text{m}$ 以上の連通孔 2 を有している——ので、隅々まで体液が浸潤する。また、平均 4 点以上の該連通孔 2 … のうち、直径 $40 \mu\text{m}$ 以上の連通孔 2 が平均 1 点以上形成されているので、気孔 11 内に体液に加えて細胞が侵入しやすくなる。

【 0 0 2 6 】

一般にヒトの細胞は $10 \mu\text{m}$ 近くの大きさがあり、また成人の赤血球も $8 \sim 9 \mu\text{m}$ であるから $40 \mu\text{m}$ の連通孔 2 があれば、酸素や栄養が行き渡り、細胞が通るのにも十分な大きさとなる。このように大きな連通孔 2 を持ち、多くの気孔 11 と三次元的に連通することで生体用部材内全体の体液の循環を良くし、細胞も生体用部材の深部まで侵入しやすくなる。

【 0 0 2 7 】

好ましくは、平均気孔径以上の気孔 11 が、その内表面に直径 $5 \mu\text{m}$ 以上の連通孔 2 を平均 6 点以上有し、そのうち $50 \mu\text{m}$ 以上の直径の連通孔 2 を平均 2 点以上有することが望ましい。さらに好ましくは、平均気孔径以上の気孔 11 が直径 $10 \mu\text{m}$ 以上の連通孔 2 を平均 6 点以上有することにより、気孔 11 内への体液の循環が活発となる。なお、前記の（平均 2 点以上の） $50 \mu\text{m}$ 以上の直径の連通孔 2 は、その直径が $80 \mu\text{m}$ 以上であれば特に好ましい。

【 0 0 2 8 】

しかしながら、前記の大きな連通孔 2 を有しながら、平均気孔径以上大きさの気孔 11 は、その気孔内表面積のうち 50% 以下の割合において、連通孔 2 として開口している（言い換えると、平均気孔径以上の大きさの気孔 11 が有する連通孔 2 … の開口合計面積は、その気孔表面積の 50% 以下の割合を占めている）ことが好ましい。連通孔 2 として失われる気孔内表面積が 50% より大きくなると細

胞が付着するための表面積が小さくなりすぎてしまう。また、強度にも影響を及ぼすようになる。好ましくは40%以下である。

【0029】

以上のような条件を備えたものにおいて、さらに、体液や細胞が侵入し易いように水または血液で気孔内表面を細部に渡って濡らすことができなければならない。この点に関し、本発明は、上述のように、気孔11が特定の状態のものを用いているので、また、内部にわたって構造が均一なので、焼結体を必要により加工し、その後、洗浄、乾燥したものが、前処理をおこなうことなく、乾燥状態であっても例えば、水（純水）の中に一部を浸漬すると毛細管現象で水を吸い上げることができる。また、水を垂らすと内部を流れるようにして底部まで行き着くことができるという特性を備える。血液（全血）についても水と同様であれば特に好ましい。

【0030】

なお、「乾燥状態で」とは、界面活性剤を塗布したり、呼び水で予め濡らすなどの処理をしないことを言い、生体用に、前処理をおこなうことなく、用いることが可能となる。しかし、この表現は、実際の使用方法を制限する意味ではない。また、平均気孔径以上の大きさの気孔11について各種限定したのは、実際に気孔としては平均気孔径付近より大きな気孔11のほうが効果などの面において影響が極めて大きいからである。

【0031】

ところで、本発明でいう平均気孔径は、例えば樹脂包埋（樹脂を気孔1内に充填すること）により測定することができる。そして、その50%体積気孔径（すなわち大きな気孔（または小さな気孔）から体積を積算していき、その値がちょうど気孔全体の50%になったときの気孔の径）を平均気孔径としている。なお、樹脂3を気孔1に充填した様子を図5および図6に示す。測定の結果、図5は平均気孔径190 μ m、図6は平均気孔径300 μ mであった。

【0032】

また、任意の平らな断面において、平面的に気孔1の様子を観察すると、平均気孔径以上の気孔11が平面積の25～60%であることが好ましい。すなわち、

図 3 に示す気孔 11 の面積の合計が、図 3 全体の面積の 25 ～ 60 % になるということである。25 % 未満では気孔部が小さくなり、細胞侵入が難しくなり、60 % より大きいと強度的に弱くなりやすい。より好ましくは、35 ～ 55 % である。さらに好ましくは、40 ～ 50 % である。

【 0 0 3 3 】

本発明の生体用部材は、平均気孔径以上の大きさの気孔 11 と気孔 11 が重なり合って形成される連通孔 2 の円周部すなわち前述のエッジ（開口）が、アパタイト粒子ひとつの厚み程度に鋭く薄く形成され、表面積を広げているため、その薄く形成された部分（エッジ）が、いち早く骨に置換される。

【 0 0 3 4 】

このような気孔 1 (11) の特徴は、スラリー原料を発泡させ、その後乾燥し、焼成することにより得られるものである。ウレタンなどの球状粒子を利用して焼抜きによる気孔形成ではないため、加圧成形も必要なく、気孔 1 (11) が扁平になるなどの方向性が無く、かつウレタンの接点が開口するのに比べて、本発明では格段に連通孔 2 が大きくなり、かつ同時に表面積も大きくできる。

【 0 0 3 5 】

なお、例えば、特開平 10 - 167853 号にも連通孔の円周部が鋭く形成された多孔体が開示されているが、焼き抜きによるため、やはり連通孔が $10 \mu\text{m}$ 以下と小さく、細胞が通過しにくい。

【 0 0 3 6 】

本発明の生体用部材は、必要な形状に加工することができ、かつ、生体内に固定することにより、血液などが内部に浸入し、酸素や栄養分が十分に行き渡る。血液など体液が循環すれば細胞が部材内壁面に付着し始める。本発明の生体用部材は表面積が大きく細胞が付着する機会が多い。また、平均気孔径以上の大きな気孔 11 が $40 \mu\text{m}$ 以上の開口部を有するので血液などが入り込みやすい。

【 0 0 3 7 】

気孔 1 … 同士が互いに繋がっているので部材の内部の部位においても迅速に骨に置換され始める。平均気孔径以上の気孔 11 を中心に迅速に全体に血液が行き渡るので、平均気孔径以下の小さな気孔 1 においても大きな気孔 11 と同様に血液な

どが行き渡る。

【0038】

本発明の生体用部材は、その最大気孔径が平均気孔径の3倍以内であることが好ましい。局所的に大きすぎる気孔は強度、細胞付着性の面から好ましくない。好ましくは、2倍以内である。

【0039】

本発明の請求項1～9に記載したような生体用部材は、特に強度においてすぐれているハイドロキシアパタイトからなることが好ましい。その純度も98%以上が好ましく、100%であれば特によい。このような部材は、例えば東芝セラミックス株式会社から入手することができる。

【0040】

また、本発明は、このように内部に血液などが全体的に浸入しやすい特徴と表面積が大きいことを利用して、気孔内表面に各種の骨を形成するに適するものなどをコーティングすることができる。コーティングさせるものとしては、細胞接着促進物質、細胞増殖促進物質、骨形成促進物質、骨吸収抑制物質、血管新生促進物質などの活性物質や細胞および遺伝子組換えを施した細胞などである。

【0041】

これらは、液状にし、また、培養液中で培養したものを、本発明の生体用部材の特性を利用し、隅々まで浸透させる。一般には浸漬すれば容易に全体に行き渡るが、細胞培養などで細胞が大きな場合や粘性の大きな場合などは、生体用部材の有る面に負圧をかけて吸引することができる。

【0042】

いずれにしても、全体に対する浸透性の良さと表面への付着性の良さの両方を兼ね備える請求項1～10の生体用部材を利用することにより、従来の製品ではできなかった厚肉な部材であっても中心部まで一様に行き渡らせることができる。

【0043】

ハイドロキシアパタイトは吸着性が強く、特にタンパク質や足場依存性（anchorage dependent）細胞は、容易にハイドロキシアパタイト表面に吸着される。なお、単なる接触で吸着されづらい場合には、予めハイドロキシアパタイトにメ

ラニン等の細胞接着性タンパク質やヘパリンなどを加えた後に、付着すべき活性物質や細胞を添加すればより好ましい。

【0044】

その活性物質は細胞接着促進物質であっても良い。細胞接着促進物質は、「細胞外マトリックスの構成要素」及び「接着分子」を含む用語として使用する。その細胞外マトリックス構成要素には、(1)基底膜、(2)コラーゲン、エラスチン等の繊維性タンパク質、(3)フィブロネクチン、ラミニン、ビトロネクチン等の細胞接着性糖タンパク質、(4)ヘパリン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸を含むグリコサミドグリカン等の複合糖質が含まれるが、これらに限定されない。

【0045】

また、接着分子は、細胞接着分子、接着因子、及び接着タンパク質と同義であり、E-セレクトリン、P-セレクトリン、ICAM-1 (=intercellular adhesion molecule-1)、VCAM-1、CD-18、CD-44などが含まれるが、これらに限定されない。

【0046】

さらに、活性物質は細胞増殖促進物質であっても良い。細胞増殖促進物質とは、細胞の成長、分裂、分化および機能促進などの生理活性を示す物質を意味し、「増殖因子」及び「分裂促進因子」を含む。その増殖因子は、成長因子と同義であり、TGF- β スーパーファミリー、HGF (=hepatocyte growth factor)などを含むがこれに限定されない。また、分裂促進因子は、マイトジェンと同義であり、コンカナバリンAなどのレクチンを含むがこれらに限定されない。

【0047】

また、活性物質は骨形成促進物質であっても良い。骨形成促進物質(骨形成因子とも言われる)とは、BMPファミリー、TGF- β スーパーファミリー、SAMP8などである。また、活性物質は骨吸収抑制物質であっても良い。その骨吸収抑制物質とは、カルデクリンなどである。

【0048】

あるいは、活性物質は血管新生促進物質であってもよい。血管新生促進物質と

は、VEGF (=vascular endothelial growth factor)、PDGF (=platelet-derived growth factor)、b-FGF (b - fibroblastic growth factor)、VEGF受容体 (Flt-1(VEGFR-1)、Flk-1(VEGFR-2)、Flt-4(VEGFR-3))、angiopoietin family受容体、trehalose 6, 6' - dimycolate (= TDM、TIE2/TEK、TIE1) などである。

【0049】

そして、活性物質が細胞接着促進物質、細胞増殖促進物質、骨形成促進物質、骨吸収抑制物質、血管新生促進物質の内の2種以上の組み合わせであっても良い。活性物質は液状にして、生体用部材を浸漬または接触させることにより容易に気孔表面に膜状に形成させることができる。その後乾燥させても良いし、冷凍または低温保存にて長期に渡り保存できる。もちろん保存せずにすぐに使用することもできる。

【0050】

また、気孔1(11)内に骨形成細胞を導入しても良い。骨形成細胞は骨芽細胞であっても良いし、軟骨細胞を含んでいても良い。生体から取り出したままの、または、in-vivo、in-vitroにて骨形成細胞を予め、請求項1～10記載の生体用部材に導入し、そのまま、または、骨形成細胞を更に培養したものを患者に適用するのである。これにより、術後、数日から数週間の間に体内で患者自らの力によらなければならない回復が予め体外で行われることになる。

【0051】

あるいは、気孔1(11)内に自家骨髄細胞を導入しても良い。特に自家骨髄細胞を用いれば、当然拒絶反応はなく、また、肝炎などの病気に感染する恐れがない。ただし、老人の場合など患者の細胞自体に活力がない場合は、あまり効果が望めない場合がある。

【0052】

また、気孔1(11)内に同種骨髄細胞を導入しても良い。他人の細胞を導入する同種骨髄細胞を用いれば、本人の細胞に活力がない場合でも施術部の細胞に活力を持たせることができる。

【0053】

さらに、気孔 1 (11) 内に胎児骨髓細胞を導入してもよい。あるいは、気孔内に未分化幹細胞を導入しても良い。未分化幹細胞とは、例えば E S 細胞 (=Embryonic stem cell 胚性幹細胞)、E G 細胞 (=Embryonic germ cell 胚性生殖細胞) などがある。

【 0 0 5 4 】

また、前記活性物質を 1 または 2 種以上付着させた部材に骨形成細胞、自家骨髓細胞、同種骨髓細胞、胎児骨髓細胞、未分化幹細胞を導入すると、いっそう細胞の働きを活発化することができる。

【 0 0 5 5 】

あるいは、気孔 1 (11) 内に活性因子の遺伝子導入した骨形成細胞を導入しても良い。活性因子とは、TGF- β 、BMP、HGF、EGF などのように、細胞の成長、分裂、分化の活性化および機能促進などが可能となるものであり、必要に応じて適するものを選択する。これらを遺伝子レベルで細胞へ組み込むことにより、骨形成細胞が活発に活動するようになる。

【 0 0 5 6 】

そして、気孔 1 (11) 内に活性因子の遺伝子導入した自家骨髓細胞を導入しても良い。自家骨髓細胞であれば、拒絶反応や感染の恐れがないことは前述の通りであるが、遺伝子を組換えれば、老人であっても自らの細胞を活発に働かせるようにすることができる。

【 0 0 5 7 】

また、気孔 1 (11) 内に活性因子の遺伝子導入した同種骨髓細胞を導入しても良い。気孔 1 (11) 内に活性因子の遺伝子導入した胎児骨髓細胞を導入しても良い。あるいは、気孔 1 (11) 内に活性因子の遺伝子導入した未分化幹細胞を導入しても良い。

【 0 0 5 8 】

さらに、前記活性物質を 1 または 2 種以上付着させた部材に、活性因子の遺伝子導入した自家骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した同種骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した胎児骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した未分化幹細胞を導入しても良い。これらの組み合わせは、本発明の中でも最も効果大である。

【0059】

【実施例】

以下に、本発明の実施例について説明する。

【0060】

アパタイト100%の焼結体からなり、気孔率75%、平均気孔径300 μ mである、図1と同様の気孔形状を有する生体用部材の10 \times 20 \times 40mmの角柱体に、血液を3cc滴下したところ、スポンジ上に滴下したように瞬時に全てを吸収した。

【0061】

さらに、同じ気孔径で5 \times 5 \times 10mmを用いて細胞培養を実施したところ、細胞が初期から内部まで行き渡り、定着していることがわかった。図7に、気孔1(11)内に細胞4が付着した状態を示す。

【0062】

また、動物実験を行ったところ血管が浸入することが確認できた。図8に、気孔1(11)内に小血管5が形成され始めた状態を示す。

【0063】

一連の実験から、細胞定着は気孔径が100 \sim 300 μ mくらいの方が効果的であり、小血管導入は600 μ m近くの大きめの気孔の方が有利であることもわかった。

【0064】

図9は、気孔1(11)内に活性物質6を付着させた状態を示す。また、図10は、図9の部材で動物実験を実施したもので、細胞4がとりつき始めた様子を示す。図11は、図9の部材に細胞4を導入し、培養により気孔1(11)内にたくさんの細胞4を増殖させた状態を示す。

【0065】

これらの図面にて、活性物質6は、付着の様子をわかりやすくするために誇張して図示しているが、実際にはタンパク質などがコーティングされても殆ど厚みとしては見えないほどである。なお、コラーゲン等であれば、有る程度の厚みを確認することができる。

【0066】

例えば70才ほどの老人であれば、骨折部位、程度にもよるが、回復まで、一般に数ヶ月から1年の時間がかかる。特に大腿骨などを骨折すると時間がかかり、臥床期間が長いと寝たきりになる傾向が高くなる。

【0067】

これに対し、本発明の生体用部材を用いれば細胞培養の様子から癒合にかかる時間は半分程度となり、さらに遺伝子組換え技術を用いれば、さらに早まるばかりか、骨密度が低下し日常生活に支障をきたすような患者の場合であっても再び回復させることが望める。また、骨粗鬆症に対する治療にも十分応用できる。

【0068】

この様に、本発明の生体用部材では、球状の気孔1(11)ができ、連通孔2以外ではその球状気孔が維持されているため、連通孔2が確保されているが単位体積当たりの表面積が格段に大きく、毛細管現象によって内部まで体液が行き渡り、血液と接触する割合が高く、より多くの細胞4が付着しやすい。

【0069】

さらに、活性物質6などを全体に行き渡らせることができ、また、表面に付着させやすいため、種々の活性物質6を付着させたものや細胞導入をしたものが作製しやすく、さらにその後の培養も容易で、それを患者に用いることにより術後の著しい回復が可能となるものである。

【0070】

本発明の生体用部材は、骨に欠損が生じた場合に用いるのみならず、生体内に留置し、長期に渡って薬剤を放出する徐放用部材にも応用可能である。また、生体用部材の中心部や外表面などの一部に強度向上などを目的として緻密な生体用部材を適宜配置しても良い。そのようにしてもそのまわりの多孔質の部分だけで体液の循環が可能のため、本発明の効果は十分に期待できる。

【0071】

【発明の効果】

(請求項1, 2によれば)多孔質のリン酸カルシウム系焼結体からなるため、生体への馴染み性が良好で生体為害性がなく、また、気孔率を適切な値に設定し

たことにより、骨の欠損部の補填用として必要な強度を十分に確保することができる。そして、適宜、必要な形状に加工することができ、しかも、内部にわたって構造が均一となり品質むらが発生せず、製作容易である。

【 0 0 7 2 】

その気孔11…同士が、連通孔2で連通されるため、単位体積当たりの表面積を大きくとれ、すぐれた毛細管現象によって、内部まで体液が行き渡り、血液と接触する割合が高く、より多くの細胞4を付着させることができ、生体への一体化が速やかにおこなわれる。

【 0 0 7 3 】

また、強度の向上などを目的として、その中心部に緻密な部材を適宜配置しても、まわりの多孔質の部分だけで体液の循環が可能となるため、症状に応じた幅広い適用が可能となる。

【 0 0 7 4 】

さらに、骨に欠損が生じた場合のみでなく、生体内に留置し、長期に渡って薬剤を放出するための徐放用部材にも応用可能である。この場合、生体への一体化が可能であるため、摘出のための再手術は不要である。

【 0 0 7 5 】

(請求項2によれば) 平均気孔径を、より好ましい値に設定したので、さらにすぐれた毛細管現象を期待することができ、内部まで体液をさらに効率よく行き渡らせることができる。

【 0 0 7 6 】

(請求項3によれば) 連通孔2の直径を、より好ましい値に設定したので、気孔1(11)内への体液の循環がより活発となる。

【 0 0 7 7 】

(請求項4によれば) 平均気孔径以上の気孔11の平面積に占める割合を、好ましい値に設定したので、気孔1(11)内への細胞4の侵入が容易となり、かつ、必要な強度を確保することもできる。

【 0 0 7 8 】

(請求項5によれば) 平均気孔径以上の気孔11の平面積に占める割合を、より好

ましい値に設定したので、気孔 1 (11)内への細胞 4 の侵入がさらに容易となり、かつ、必要な強度をより確実に確保することもできる。

【 0 0 7 9 】

(請求項 6 によれば) 毛細管現象にて中心部まで水を浸入させるようにしたので、体液や細胞を中心部まで浸潤させることができる。

【 0 0 8 0 】

(請求項 7 によれば) 毛細管現象にて中心部まで血液を浸入させるようにしたので、体液や血液を中心部まで浸潤させることができる。

【 0 0 8 1 】

(請求項 8 によれば) 連通孔 2 の円周部の厚さを、アパタイト粒子ひとつの厚み程度とするので、そのエッジ(開口)が薄く鋭く形成され、表面積が広くなり、その薄い部分が、骨に置換されやすくなる。

【 0 0 8 2 】

(請求項 9 によれば) 気孔 1 を、スラリーの発泡により形成するので、気孔が略球状となり、連通孔径が大きくなる。また、連通孔 2 の円周部が、薄く鋭く形成され、表面積が広がるため、その薄い部分が、骨に置換されやすくなる。

【 0 0 8 3 】

(請求項 10 によれば) リン酸カルシウム系焼結体を、ハイドロキシアパタイト 8 としたので、特に、タンパク質や足場依存性 (anchorage dependent) 細胞が、表面に容易に吸着される。

【 0 0 8 4 】

(請求項 11 によれば) 気孔 1 内に、骨形成細胞を導入するので、術後、数日から数週間の間に体内で患者自らの力によらなければならない回復が予め体外で行われるため、速やかな回復を期待できる。

【 0 0 8 5 】

(請求項 12 によれば) 気孔 1 内に、自家骨髓細胞を導入するので、拒絶反応がなく、また、肝炎などの病気に感染する恐れがなくなる。

【 0 0 8 6 】

(請求項 13 によれば) 気孔 1 内に、同種骨髓細胞を導入するので、本人の細胞に

活力がない場合でも施術部の細胞に活力を持たせることができる。

【0087】

（請求項14によれば）気孔1内に、胎児骨髓細胞を導入するので、細胞の働きを一層活発化することができる。

【0088】

（請求項15によれば）気孔1内に、未分化幹細胞を導入するので、細胞の働きを一層活発化することができる。

【0089】

（請求項16によれば）気孔1内に、活性因子の遺伝子導入した骨形成細胞を導入するので、細胞の成長、分裂、分化の活性化および機能促進などが可能となり、これらを遺伝子レベルで細胞へ組み込むことにより、骨形成細胞が活発に活動するようになる。

【0090】

（請求項17によれば）気孔1内に、活性因子の遺伝子導入した自家骨髓細胞を導入するので、拒絶反応や感染の恐れがなく、遺伝子を組換えれば、老人であっても自らの細胞を活発に働かせるようにすることができる。

【0091】

（請求項18によれば）気孔1内に、活性因子の遺伝子導入した同種骨髓細胞を導入するので、本人の細胞に活力がない場合でも施術部の細胞に活力を持たせることができる。

【0092】

（請求項19によれば）気孔1内に、活性因子の遺伝子導入した胎児骨髓細胞を導入するので、細胞の働きを一層活発化することができる。

【0093】

（請求項20によれば）気孔1内に、活性因子の遺伝子導入した未分化幹細胞を導入するので、細胞の働きを一層活発化することができる。

【0094】

（請求項21によれば）気孔1内表面に、活性物質6を付着させたので、細胞を吸着させやすくなる。

【 0 0 9 5 】

（請求項22によれば）活性物質 6 が、細胞接着促進物質であるので、細胞を接着（吸着）させやすくなる。

【 0 0 9 6 】

（請求項23によれば）活性物質 6 が、細胞増殖促進物質であるので、細胞の増殖が促進される。

【 0 0 9 7 】

（請求項24によれば）活性物質 6 が、骨形成促進物質であるので、骨の形成が促進される。

【 0 0 9 8 】

（請求項25によれば）活性物質 6 が、骨吸収抑制物質であるので、骨の吸収が抑制される。

【 0 0 9 9 】

（請求項26によれば）活性物質 6 が、血管新生促進物質であるので、血管の新生が促進される。

【 0 1 0 0 】

（請求項27によれば）活性物質 6 が、細胞接着促進物質、細胞増殖促進物質、骨形成促進物質、骨吸収抑制物質、血管新生促進物質の内の 2 種以上の組み合わせからなるので、細胞の吸着や増殖が盛んとなり、また、骨の形成が促進され、あるいは、骨の吸収が抑制され、また、血管の新生が促進される。

【 0 1 0 1 】

（請求項28によれば）骨形成細胞を導入するので、術後、数日から数週間間に体内で患者自らの力によらなければならない回復が予め体外で行われるため、速やかな回復を期待できる。

【 0 1 0 2 】

（請求項29によれば）自家骨髄細胞を導入するので、拒絶反応がなく、また、肝炎などの病気に感染する恐れがなくなる。

【 0 1 0 3 】

（請求項30によれば）同種骨髄細胞を導入するので、本人の細胞に活力がない場

合でも施術部の細胞に活力を持たせることができる。

【0104】

(請求項31によれば) 気孔1内に胎児骨髄細胞を導入するので、細胞の働きを一層活発化することができる。

【0105】

(請求項32によれば) 気孔1内に未分化幹細胞を導入するので、細胞の働きを一層活発化することができる。

【0106】

(請求項33によれば) 気孔1内に活性因子の遺伝子導入した骨形成細胞を導入するので、細胞の成長、分裂、分化の活性化および機能促進などが可能となり、これらを遺伝子レベルで細胞へ組み込むことにより、骨形成細胞が活発に活動するようになる。

【0107】

(請求項34によれば) 気孔1内に活性因子の遺伝子導入した自家骨髄細胞を導入するので、拒絶反応や感染の恐れがなく、遺伝子を組換えれば、老人であっても自らの細胞を活発に働かせるようにすることができる。

【0108】

(請求項35によれば) 気孔1内に活性因子の遺伝子導入した同種骨髄細胞を導入するので、本人の細胞に活力がない場合でも、施術部の細胞に活力を持たせることができる。

【0109】

(請求項36によれば) 気孔1内に活性因子の遺伝子導入した胎児骨髄細胞を導入するので、細胞の働きを一層活発化することができる。

【0110】

(請求項37によれば) 気孔1内に活性因子の遺伝子導入した未分化幹細胞を導入するので、細胞の働きを一層活発化することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明の実施の一形態を示す生体用部材の断面を示す拡大写真図である。

【図 2】

図 1 に於ける主な気孔を示す説明図である。

【図 3】

図 1 に於ける平均気孔径以上の気孔を示す説明図である。

【図 4】

図 1 と図 3 に於ける気孔と連通孔を示す説明図である。

【図 5】

気孔に樹脂を包埋した拡大写真図である。

【図 6】

気孔に樹脂を包埋した拡大写真図である。

【図 7】

生体に埋設した生体用部材の説明図である。

【図 8】

生体に埋設した生体用部材の説明図である。

【図 9】

活性物質をコーティングした生体用部材の説明図である。

【図 10】

活性物質をコーティングし生体に埋設した生体用部材の説明図である。

【図 11】

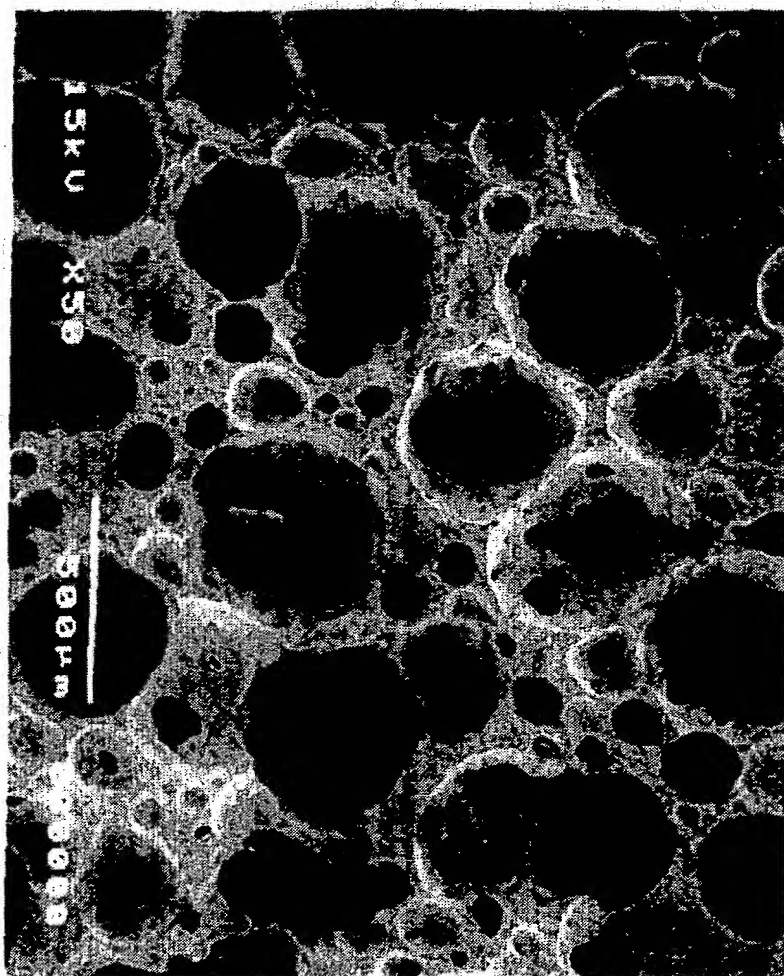
活性物質をコーティングし細胞導入し、人工環境で培養した生体用部材の説明図である。

【符号の説明】

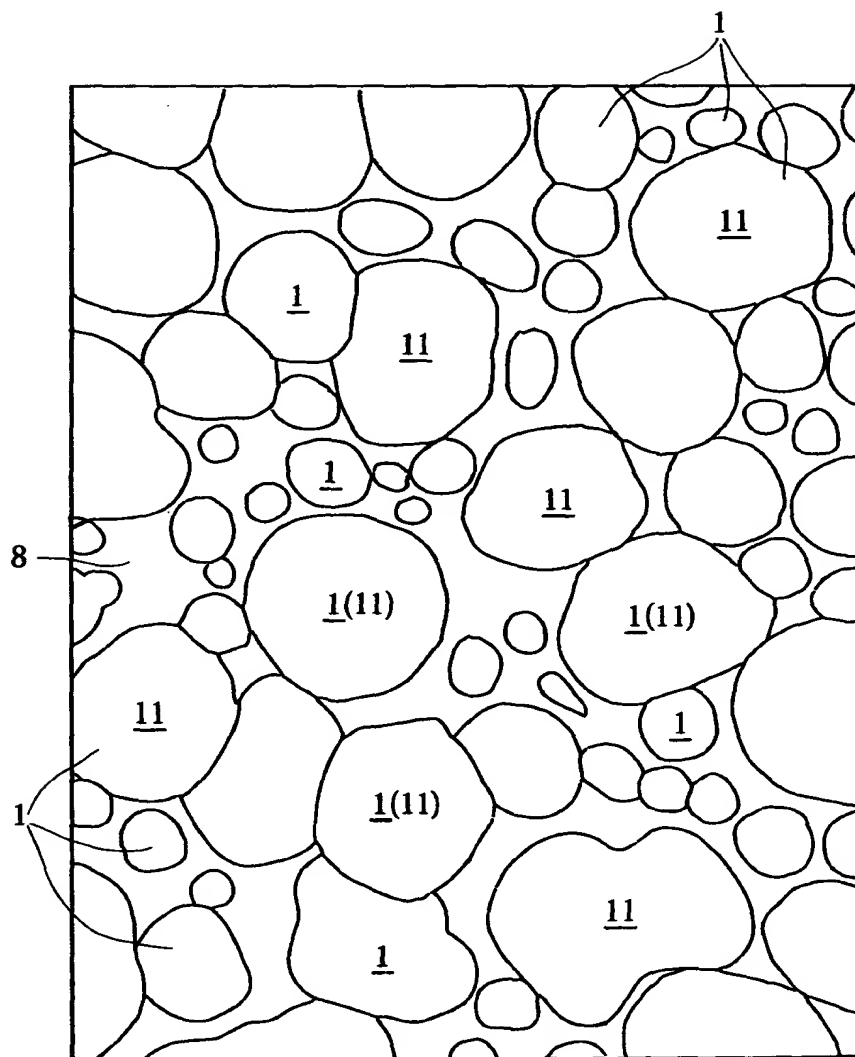
- 1 気孔
- 2 連通孔
- 6 活性物質
- 8 ハイドロキシアパタイト
- 11 (平均気孔径以上の) 気孔

【書類名】 図面

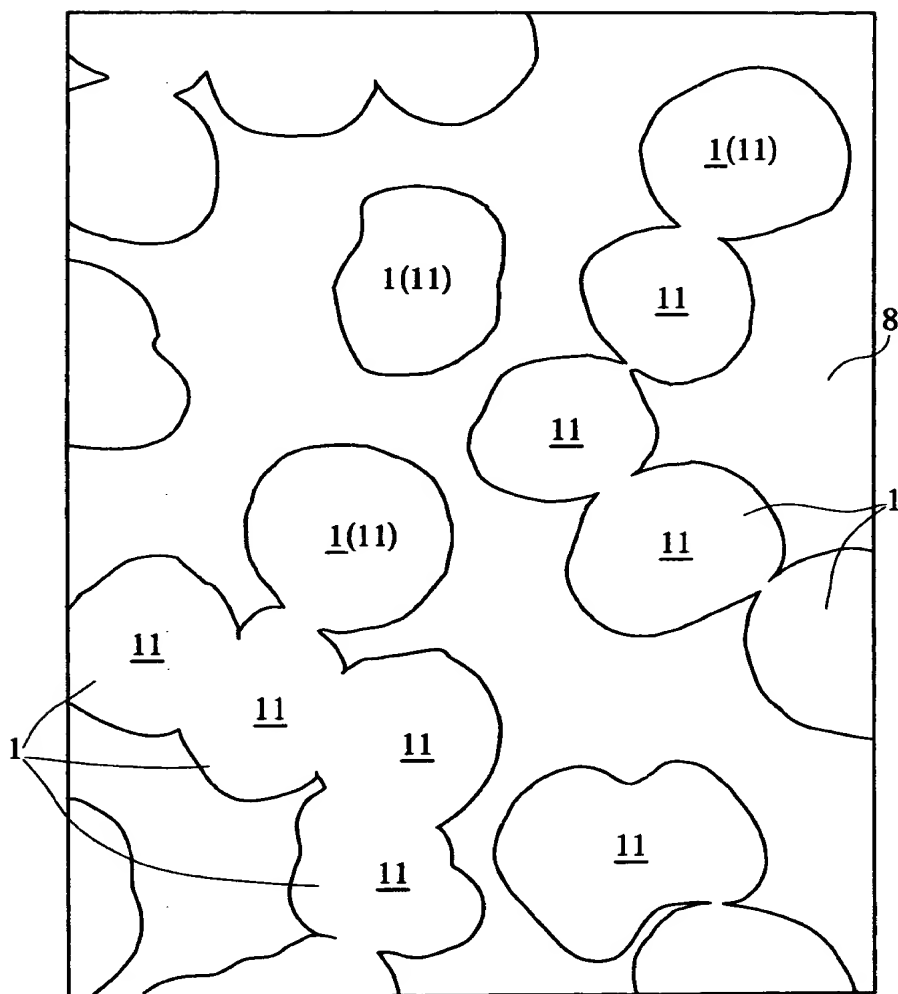
【図1】



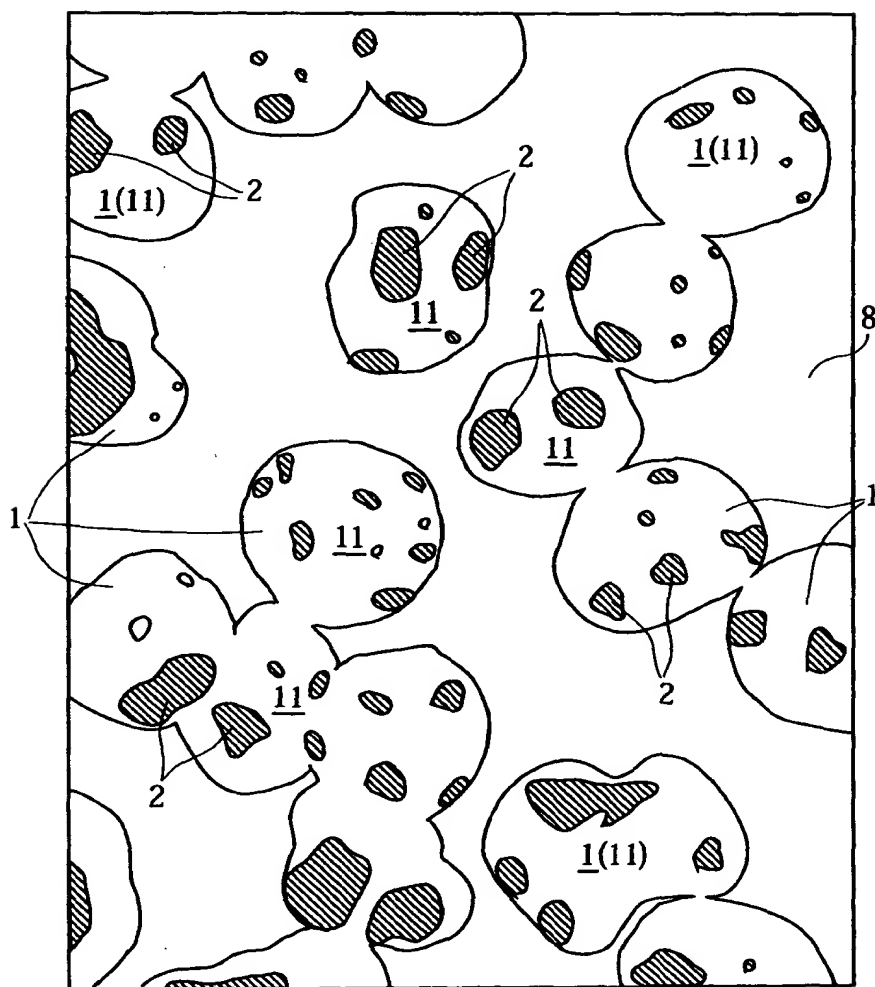
【図 2】



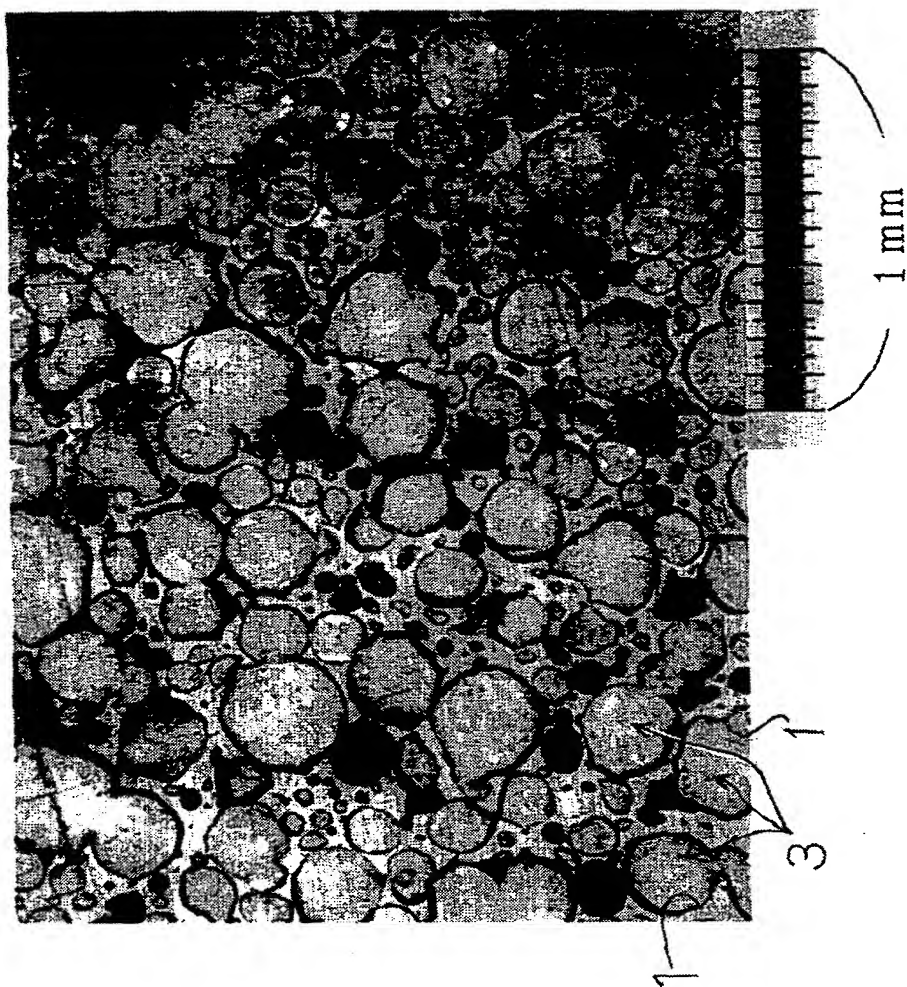
【図3】



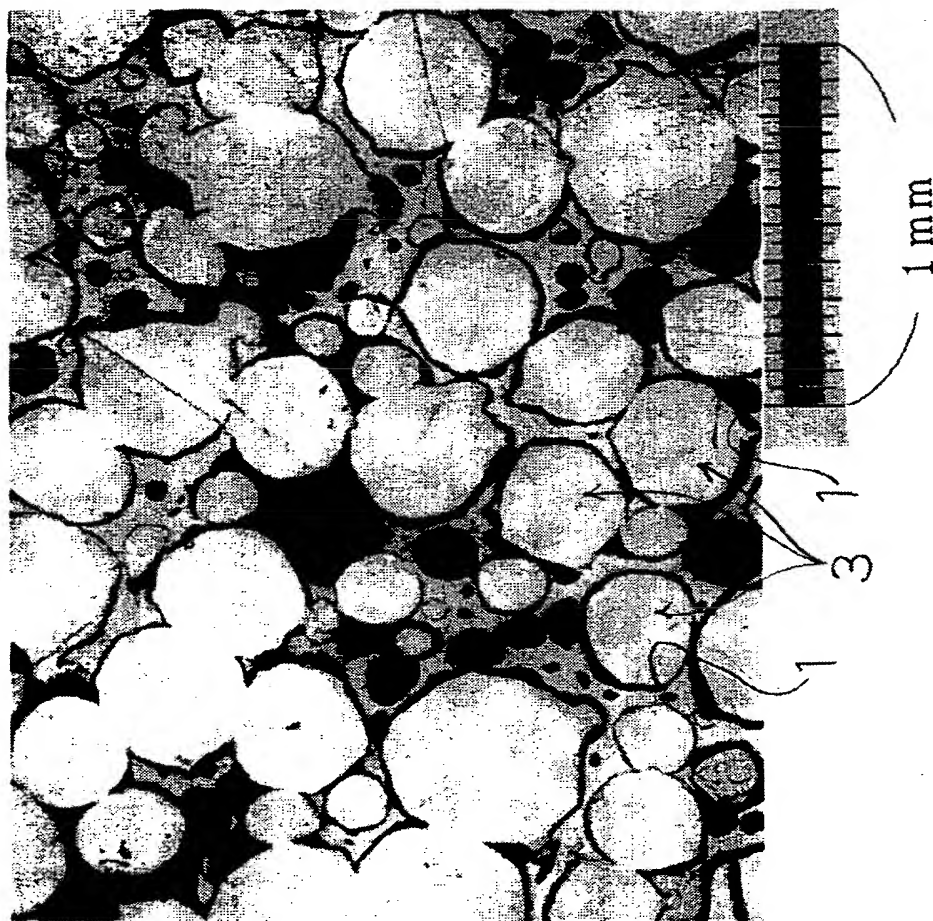
【図 4】



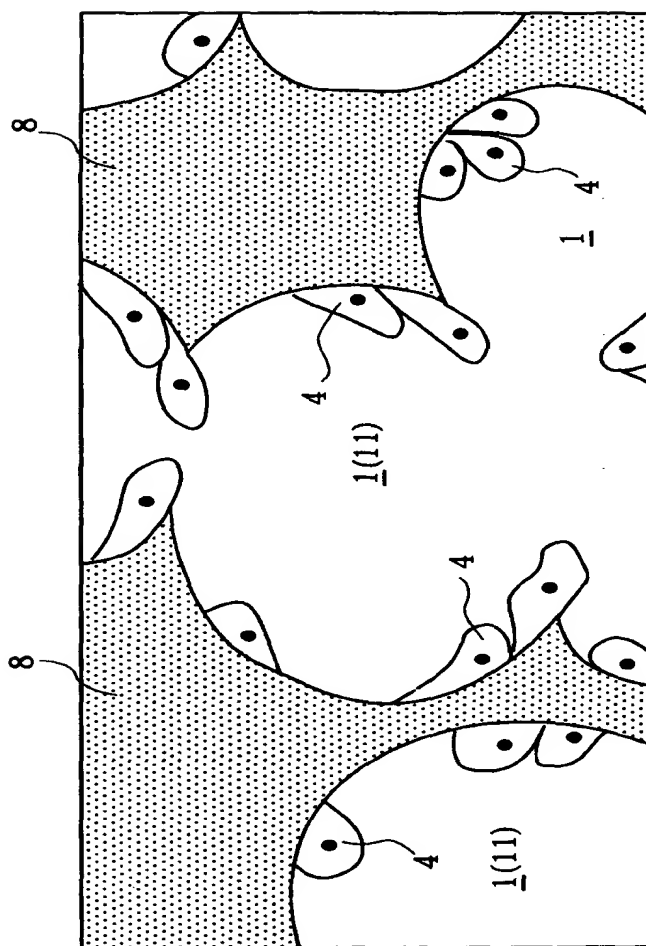
【図5】



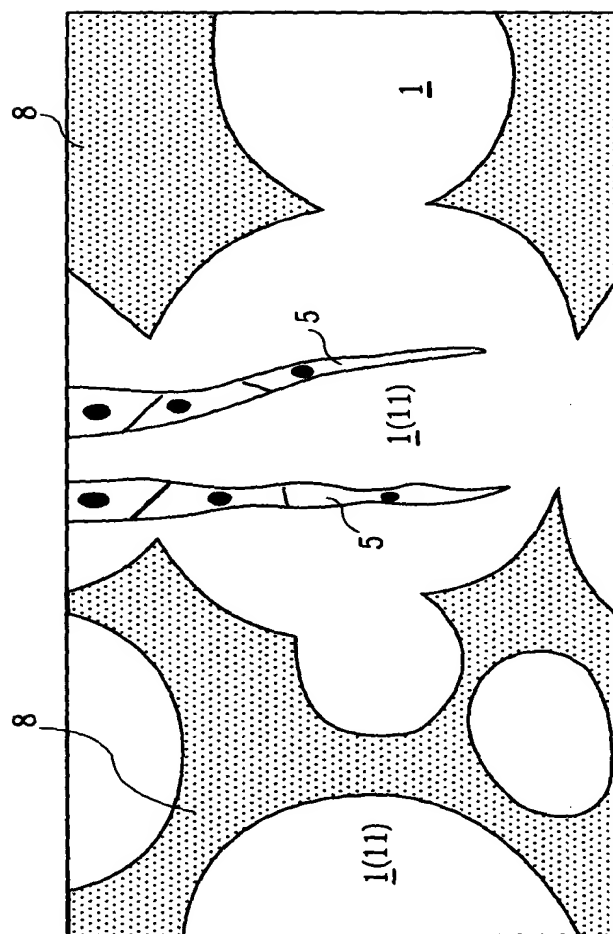
【図6】



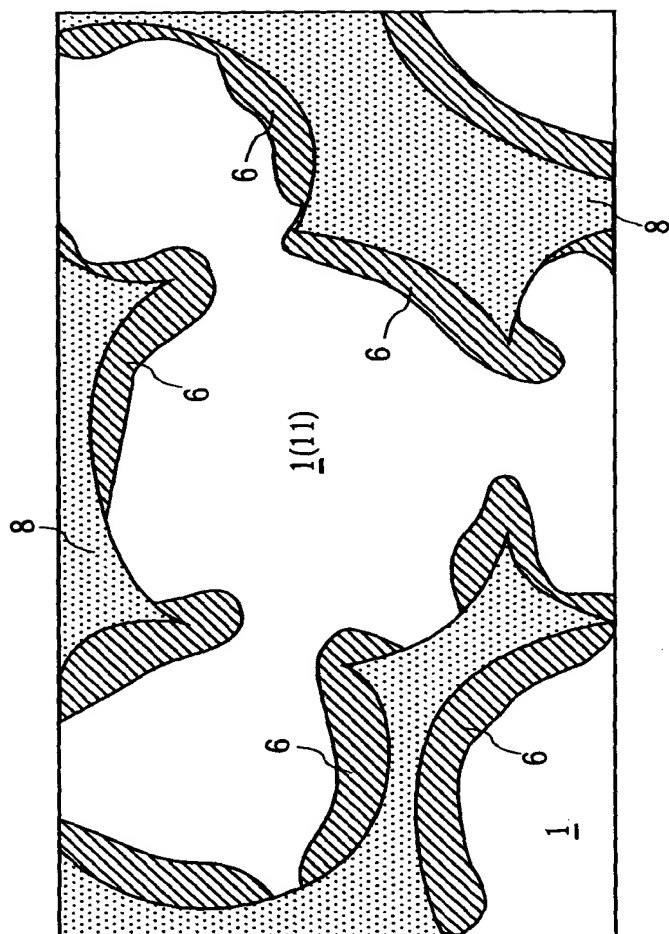
【図 7】



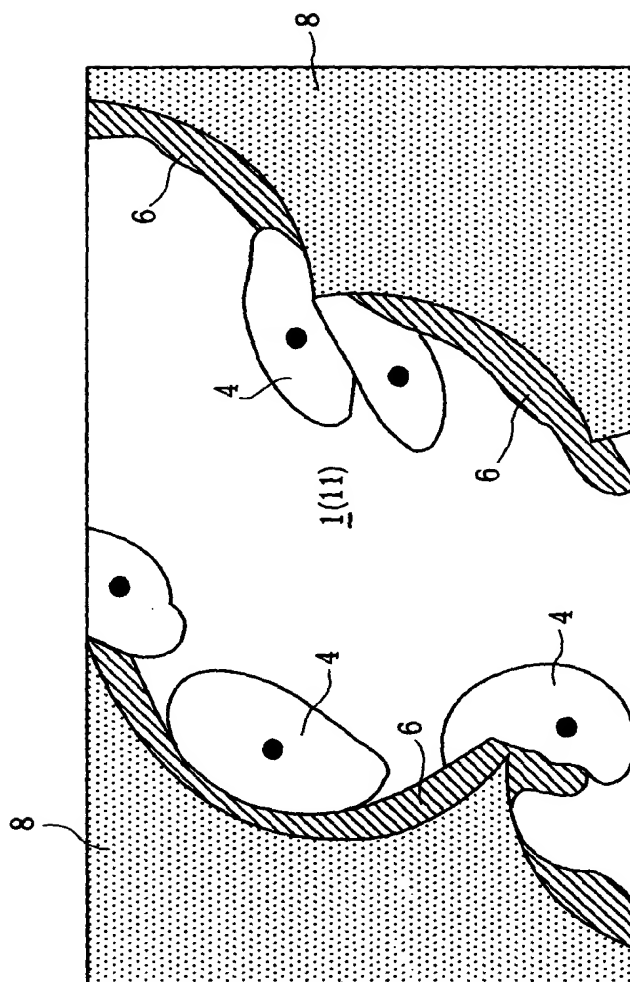
【図 8】



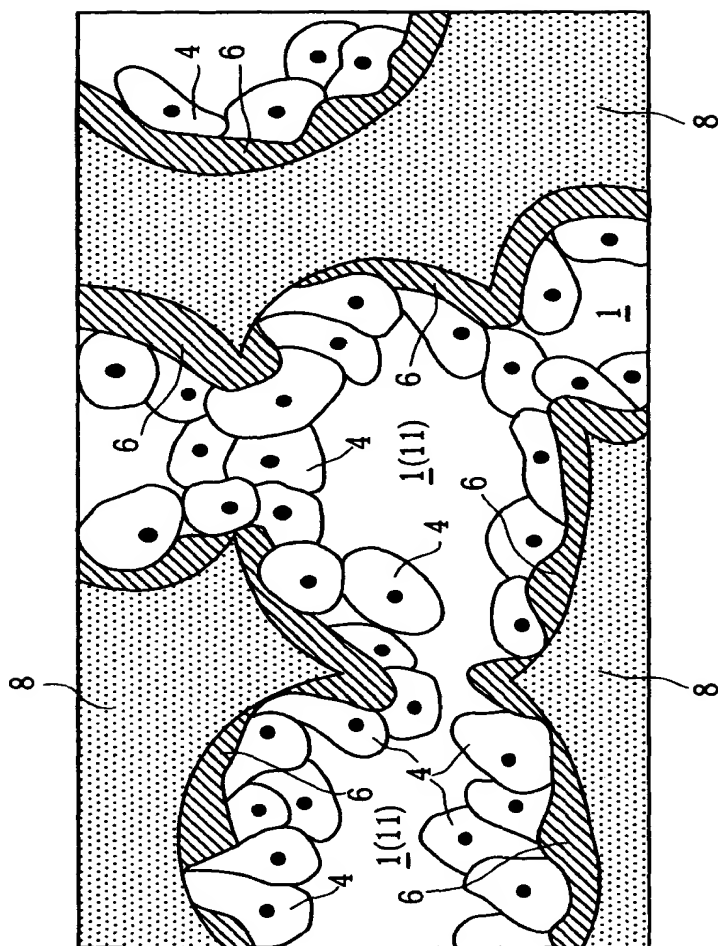
【図 9】



【図10】



【図11】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 細胞侵入が非常に早く、術後に優れた回復力が望める生体用部材を提供する。

【解決手段】 略球状の気孔 1 を多数有するリン酸カルシウム系焼結体の多孔体であって、その気孔率は 6 5 ～ 8 5 % であり、かつ、平均気孔径が 5 0 ～ 8 0 0 μ m であり、平均気孔径以上の大きさの気孔 11 が、直径 5 μ m 以上の連通孔 2 を平均 4 点以上有し、かつ、平均 4 点以上の連通孔 2 のうち、直径 4 0 μ m 以上の連通孔 2 が平均 1 点以上形成されており、かつ、平均気孔径以上の大きさの気孔 11 が有する連通孔 2 の開口合計面積は、その気孔表面積の 5 0 % 以下の割合を占め、乾燥状態で、水および血液の滴下により全体を濡らすことが可能となるように構成した。

【選択図】 図 4

特2000-148561

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [500097119]

1. 変更年月日 2000年 3月 6日
[変更理由] 新規登録
住 所 大阪市中央区谷町5丁目3番17号
氏 名 株式会社エム・エム・ティー

特2000-148561

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [500103720]

1. 変更年月日 2000年 3月 6日

[変更理由] 新規登録

住 所 兵庫県神戸市須磨区須磨寺町1-3-7

氏 名 越智 隆弘

特2000-148561

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000221122]

1. 変更年月日 1999年 9月 8日
[変更理由] 住所変更
住 所 東京都新宿区西新宿七丁目5番25号
氏 名 東芝セラミックス株式会社